



# 1. ÁREA CIENCIAS BÁSICAS (FARMACOLOGÍA GENERAL)

## PERFILES RESIDUALES DE IVERMECTINA EN POLLOS PARRILLEROS

DADÉ, Martín<sup>1</sup>; DANIELE, Martín<sup>1</sup>; BUCHAMER, Andrea<sup>1</sup>; MARCHETTI, Laura<sup>1</sup>; MESTORINO, Nora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT), Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 118 s/n, 1900 La Plata. e-mail [noram@fcv.unlp.edu.ar](mailto:noram@fcv.unlp.edu.ar)

### INTRODUCCION

Las aves domésticas se ven afectadas frecuentemente por parásitos internos (*Capillaria* spp., *Ascaridia* spp, *Heterakis gallinarum*, *Syngamus trachea*) y externos (*Dermanyssus gallinae*, ácaros de la sarna -*Cnemidocoptes mutans*-, pulgas -*Ceratophyllus gallinae*- y algunas garrapatas -*Argas persicus*) (1,2,3). Un ectoparásito de gran incidencia económica en la explotación avícola, es el escarabajo de la cama de pollos, *Alphitobius diaperinus*, con un significativo impacto negativo en el rendimiento y producción de las aves. Actualmente, están apareciendo en el mercado formulaciones a base de ivermectina (IVM) para el tratamiento de las parasitosis de las aves, pero aún no existen estudios sobre el perfil de depleción tisular de estas moléculas en pollos destinados al consumo humano. La IVM es una lactona macrocíclica, endectocida de amplio espectro, ampliamente utilizada para el tratamiento y prevención de parásitos internos y externos en los animales productores de alimentos. Se ha demostrado la eficacia de IVM en el tratamiento de *Ascaridia* spp. y *Capillaria* spp. en palomas<sup>(4)</sup>. Es una molécula muy lipófila, por lo que sus residuos permanecen por un tiempo prolongado en los tejidos del animal tratado, especialmente en aquellos con un alto contenido de grasa<sup>(5)</sup>.

Los estudios de residuos son de fundamental importancia en salud pública. La seguridad del consumidor se basa en una serie de medidas que incluyen límites máximos de residuos (LMR) e ingestas diarias aceptables como las más importantes. No hay establecido un LMR para tejidos comestibles de pollo, pero la Unión Europea fijó para IVM en tejidos comestibles de mamíferos los siguientes LMRs: 100 ng/g en hígado y en grasa, y 30 ng/g en riñón.

El objetivo del presente estudio fue determinar períodos de restricción para que pollos parrilleros alimentados con alimen-

to balanceado mezclado con premix a base de IVM durante 21 días, y que estén en los niveles de residualidad aceptables para su consumo según lo establecido por la Unión Europea.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Sesenta pollitos BB, a partir del día de nacidos, fueron alimentados con alimento preiniciador e iniciador suplementado con IVM a razón de 5 mg/kg de alimento durante 21 días. Esto significa que si en 21 días un pollo consume 1 kg de alimento, durante ese mismo tiempo también consumirá 5 mg de IVM (238 µg/día). Los animales fueron sacrificados en grupos de 6 pollos a los siguientes tiempos post-tratamiento: 0, 1, 2, 4, 8, 10, 15, 20 y 28 días. El último tiempo correspondería con el del sacrificio, con fines comerciales. Inmediatamente al sacrificio se procedió a la toma de muestras de: hígado, piel/grasa, músculo y riñón. Cada una de ellas fue debidamente acondicionada, colocada en bolsas plásticas, selladas por termofusión, rotuladas y almacenadas a -20°C hasta su ensayo. La IVM fue determinada por HPLC con detección por fluorescencia. Previamente, los tejidos fueron homogeneizados individualmente en acetonitrilo y luego sometidos a una extracción en fase sólida mediante el equipo ASPEC XL (Gilson) y utilizando cartuchos SPE Supelclean LC<sub>18</sub>. La IVM fue eluida de los cartuchos con metanol y, finalmente, evaporado bajo corriente de N<sub>2</sub>. La resuspensión del residuo seco se realizó con una solución de N-metilimidazol en acetonitrilo. Luego, se procedió a la derivatización agregando solución de trifluoroacético anhídrido en acetonitrilo. Una vez completada la reacción (< 30s), 100 µL de esa solución fue inyectada directamente en el HPLC.

Para establecer el período de restricción, se utilizó un programa propuesto por el Committee for Veterinary Medicinal Products (EMEA/CVMP/036/95) llamado WT versión

1.4, que aplica el método de regresión lineal de los datos logotransformados. El CVMP recomienda fijar como período de restricción, al tiempo necesario para que los residuos se ubiquen por debajo del LMR con un límite de tolerancia del 95% y un intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

El análisis cromatográfico fue lineal entre 0,5 y 30 ng/mL de IVM. El límite de cuantificación de la técnica fue de 1 ng/g en músculo, hígado y piel/grasa; y 2 ng/g en riñón, respectivamente. La exactitud (porcentaje de recuperación) fue de 87,45%, 81,27%, 85,15% y 83,68% en hígado, riñón, músculo y grasa, respectivamente con un CV de 3,00, 1,87, 0,64 y 2,29 %, respectivamente. El límite de detección (LOD) se estimó tras el análisis de 6 alícuotas de cada tejido control (libre de IVM); al tiempo de retención del analito, se midió el ruido de la línea de base, se calculó la media y el desvío estándar. El LOD corresponde a tres DS, que en este caso permitió detectar 0,65, 0,84, 1,0 y 0,60 ng/g en grasa, hígado, riñón y músculo, respectivamente. Las mayores concentraciones se midieron a nivel hepático (Fig. 1), lo cual es lógico dado que la IVM es una molécula que sufre metabolismo hepático, fundamentalmente por procesos de hidroxilación. Según las concentraciones halladas, los tiempos de retirada óptimos para que los tejidos comestibles de estos animales se encuentren en los niveles de residualidad permitidos fueron: 12 días para hígado, 8 días para piel/grasa y 10 días para riñón.

## DISCUSIÓN

Siguiendo la normativa de la Agencia Europea, los pollos alimentados durante 21 días con este tipo de suplemento a base de ivermectina (a razón de 5 mg/kg) estarían aptos para consumo del hombre a los 12 días post-finalizado el tratamiento, es decir a los 33 días de vida en este caso. Nuestros resultados no coinciden con las afirmaciones de Miller<sup>(6)</sup>, quién administró IVM a pollos conjuntamente con la dieta a razón de 2 mg/g de alimento durante 5 semanas y no encontró residuos de IVM, por lo cual no estableció tiempo de espera alguno. El estudio realizado por Miller<sup>(6)</sup> fue fundamentalmente de eficacia, no de depleción tisular de IVM, en donde los animales experimentales fueron sacrificados al finalizar el tratamiento (5 semanas) para evaluar la eficacia de IVM frente a *Alphitobius diaperinus*, determinando sólo en ese momento los niveles residuales de IVM en hígado. Por otra parte, en los 90, no se contaba con la metodología analítica actual que permite cuantificar, como hemos expuesto, concentraciones bien por debajo de los LMRs establecidos.

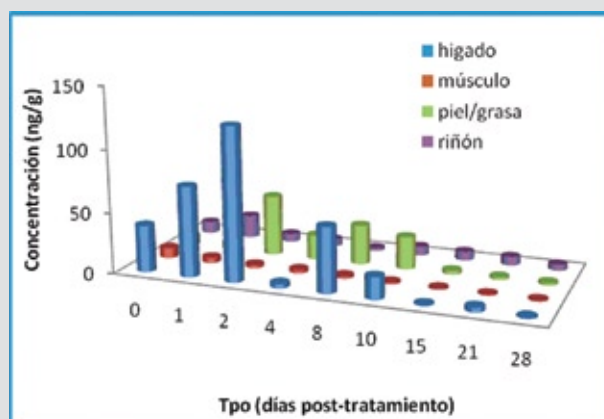


Fig. 1: Perfiles tisulares promedio de IVM (ng/g) obtenidos su administración conjuntamente con la alimentación durante 21 días.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sainsbury, D. 1987. Aves sanidad y manejo. Ed. Acribia. Zaragoza, España. 183p.
2. Sharma RL, Bhat TK, Hemaprasanth. Anthelmintic activity of ivermectin against experimental *Ascaridia galli* infection in chickens. Vet Parasitol. 1990 Nov;37(3-4):307-14.
3. Bennett, D.C. and K.M. Cheng. 2012. Ivermectin residues in squab. Poultry Science 91:2808-2811.
4. Schepkins, E., et al. 1985. Traitement de l'ascaridiose et de la capillariose du pigeon par l'ivermectine. Ann. Med. Vet. 129:475-485.
5. Baynes, R. E., et al. 2000. Extralabel use of Ivermectin and moxidectin in food animals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 217:668-671.
6. Miller, R. W. 1990. Use of ivermectin to control the lesser mealworm (*Coleoptera tenebrionidae*) in a simulated poultry broiler house. Poult. Sci. 69:1281-1284.